

嗜黏蛋白阿克曼氏菌对代谢性疾病的治疗作用及机制的研究进展

崔 鑫,张阳阳,陈莉娜

(西安交通大学医学部基础医学院药理学系,西安 710061)



陈莉娜,教授、博士生导师,西安交通大学基础医学院党委副书记,挂任广西医科大学校长助理。主要从事糖尿病等代谢性疾病的发病机制及药物防治研究。先后主持国家重大新药创制专项、国家自然科学基金项目、省重点项目等10余项,发表文章80余篇,其中SCI期刊论文40篇;申报国家发明专利7项。参与获得陕西省科技进步奖二等奖1项。兼任中国药理学会药理学教学与科普专业委员会委员、定量药理学专业委员会委员,中国微循环学会微循环药物研究专业委员会委员、中国卫生健康思想政治工作促进会医学教育科研分会理事、陕西省生理科学会常务理事、陕西省药理学会常务理事等。西安交通大学医学部名师,校级后备名师C类,校级教学卓越奖获得者;《药理学》国家级教学团队和国家级双语教学示范课程主要成员,国家级线上一流课程《药理学》大型开放在线课程(MOOC)的第二参与人。作为药理学教学团队带头人之一,获得西安交通大学第五届教学优秀团队奖。主编、副主编、参编教材50余部,其中规划教材10余部。参与获得国家级、省部级和校级教学成果奖7项。

摘要 代谢性疾病是一类由物质或能量代谢异常所引起的慢性疾病,包括肥胖、糖尿病及非酒精性脂肪肝病等,已严重危害人们的健康。研究表明,肠道菌群的失调与各种代谢性疾病的发生、发展密切相关,调控肠道菌群对改善代谢性疾病可能具有积极意义。嗜黏蛋白阿克曼氏菌是一种新型益生菌,可能通过修复肠道屏障,调控肠道菌群以及改善宿主代谢等机制对代谢性疾病产生保护作用。本文围绕肥胖、糖尿病及非酒精性脂肪肝病等疾病,综述嗜黏蛋白阿克曼氏菌对代谢性疾病的治疗作用及机制的研究进展,为临床治疗提供理论依据。

关键词 嗜黏蛋白阿克曼氏菌;代谢性疾病;肠道菌群

中图分类号:R589.2 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)11-1501-06

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.009

Research progress on the therapeutic effect and mechanism of *Akkermansia muciniphila* on metabolic diseases

CUI Xin, ZHANG Yangyang, CHEN Lina. (Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China)

Abstract Metabolic diseases are a kind of chronic diseases caused by abnormal metabolism of matter or energy, including obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease, etc., which have seriously harmed people's health. Studies have shown that the imbalance of gut microbiota is closely related to the occurrence and development of various metabolic diseases, and the regulation of gut microbiota may have positive significance in improving metabolic diseases. *Akkermansia muciniphila* is a new type of probiotic, which may have protective effects on metabolic diseases by repairing intestinal barrier, regulating gut microbiota and improving host metabolism. In order to provide theoretical basis for clinical treatment, this paper reviews the research progress on the therapeutic effect and mechanism of *Akkermansia muciniphila* on metabolic diseases, including obesity, diabetes and nonalcoholic fatty liver disease.

Keywords *Akkermansia muciniphila*; metabolic diseases; gut microbiota

[基金项目] 陕西省自然科学基础研究计划重点项目(No.2023-JC-ZD-47)

[通信作者] 陈莉娜, E-mail: chenlin@xjtu.edu.cn.

[收稿日期] 2024-08-28

肠道菌群是调控宿主代谢的关键因素之一,肠道菌群失调与各种代谢性疾病的发展有关。人体的肠道菌群主要包括拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、变形菌门(*Proteobacteria*)及疣微菌门(*Verrucomicrobia*)等。嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*, Am)属于疣微菌门,定植于人体肠道黏液层,通过促进肠道杯状细胞分泌黏蛋白,维持肠道黏膜屏障功能。研究表明,Am可通过修复肠道屏障功能,调控肠道菌群,改善宿主代谢等,治疗肥胖、糖尿病等代谢性疾病,是一种极具潜力的益生菌。本文对Am在代谢性疾病中作用及机制的研究进展进行综述。

1 Am的特征

1.1 Am的生物学特征

Am是一种革兰阴性菌,由Derrien等^[1]于2004年从人类粪便中首次分离,菌体呈椭圆形,具有非运动特性。大多数的国内外研究将Am归类为严格厌氧型细菌。但也有研究表明,Am在微氧条件下仍可存活生长^[2]。目前,通过全基因组测序技术已将Am分为4个亚种(Am I、Am II、Am III、Am IV)^[3],各亚种具有不同的分布特征及生理特性(表1)。在体内,Am以肠黏蛋白作为其唯一的碳、氮源,使其具有明显的生存优势^[1]。而在体外培养中,Am优先利用单糖(如葡萄糖、果糖)来生长^[2]。Muc^T(ATCC BAA-835)是Am I的代表菌株,也是国内外研究最为广泛的Am菌株。Muc^T全基因组由一条2 664 102 bp的环状染色体组成,共有2 176个预测的蛋白质编码序列,其中1 408个(65%)被认为具有功能^[7]。而在这些蛋白质中,61种(11%)被注释为糖基水解酶、蛋白酶、硫酸酯酶和唾液酸酶^[7],这为Am的黏蛋白降解能力提供了结构基础。

表1 Am的亚种分布特征及生理特性

Am	分布特征	生理特性
Am I	人类(47%)、 小鼠(约90%) ^[4]	①可细分为Am I a与Am I b,二者平均核苷酸相似度达96% ^[5] ;②增殖速度快 ^[5] ;③Am I a菌株对氧气表现出中等耐受,而Am I b菌株高度敏感 ^[5] ;④对于母乳低聚糖的利用率>93% ^[6]
Am II	人类(27%)、 小鼠(未发现) ^[4]	①增殖速度缓慢 ^[5] ;②对氧气的耐受性最强 ^[5] ;③可合成维生素B ₁₂ ^[3] ;④对于母乳低聚糖的利用率>93% ^[6]
Am III	人类(24%)、 小鼠(未发现) ^[4]	①可合成维生素B ₁₂ ^[3] ;②对于母乳低聚糖的利用率>93% ^[6]
Am IV	人类(2%)、 小鼠(约10%) ^[4]	①增殖速度缓慢 ^[5] ;②对氧气高度敏感 ^[5] ;③对上皮细胞的黏附性较高 ^[5] ;④对于母乳低聚糖的利用率>64% ^[6]

1.2 Am的分布

Am在人类和动物中的分布十分普遍与丰富,其丰度占人类总微生物组的3%~5%^[3]。研究表明,在人类母乳中存在较低丰度的Am,并且Am可以利用母乳中的低聚糖作为碳源,这有利于Am在人体内的早期定植,而Am的丰度经过约1年的时间即可达到健康成年人的水平^[8-9]。地理环境及年龄等因素也会影响Am在人体中的定植。欧洲人粪便中Am的总体阳性率为74.7%,其中25~35岁的欧洲成年人的粪便中Am的阳性率为100%,老年人群Am阳性率虽然为95.6%,但Am的丰度显著降低^[8]。中国南方地区人群的研究结果则与欧洲不同,Am的总体阳性率为51.7%,而该地区老年人(>60岁)粪便中Am阳性率为69.2%,为该地区最高^[10]。另一

项研究也表明,百岁老人含有更高丰度的阿克曼氏菌属(*Akkermansia*),其中超百岁老人(>105岁)的阿克曼氏菌属浓度高于其他年龄组^[11],提示Am具有成为健康衰老生物标志物的潜力。

2 代谢性疾病中的Am

随着城市居住条件及卫生状况的改善,多数居民已表现出肠道菌群多样性减少,而肥胖、胰岛素抵抗、炎症和血脂异常等常见慢性代谢性疾病患病率的增高与菌群多样性减少有关^[12]。因此,调控肠道菌群可能对改善代谢性疾病具有积极意义。Am作为一种益生菌,与多种代谢性疾病发生、发展相关,包括肥胖、糖尿病及非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等。因此,深入

了解 Am 在代谢性疾病中的变化可进一步佐证 Am 与疾病的因果关系,为其成为潜在靶点奠定理论基础。

2.1 肥胖

肥胖是各种代谢性疾病的病理基础与危险因素,已是 21 世纪最重要的公共卫生问题之一。2010 年,研究首次观察到超重孕妇粪便中 Am 的丰度低于正常体重孕妇^[13]。在儿童群体中,肥胖儿童粪便中的 Am 的丰度显著低于健康儿童^[14]。最近的一项基于肠道菌群宏基因组的荟萃分析结果显示,Am 主要在健康对照组中富集,而在肥胖组中耗竭,并且 Am 丰度与体质质量指数和空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)水平呈负相关关系^[15-16]。综上,Am 可能在控制肥胖方面发挥作用。

2.2 糖尿病

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病。其中,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)以外周组织中胰岛素调控葡萄糖代谢能力下降(胰岛素抵抗)为特征,而 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)则是一种自身免疫性疾病,以炎症细胞浸润和自身反应性抗体对胰腺 β 细胞的逐渐破坏为特征。尽管二者病理的发展性质不同,但都伴有肠道菌群失调。相较于健康人群,糖尿病前期与新确诊的 T2DM 患者的粪便中已经发现 Am 的丰度下降,并且 Am 丰度与空腹血糖及糖化血红蛋白呈负相关^[17]。此外,Am 或巴氏杀菌的 Am 可通过降低血糖及糖化血红蛋白,改善葡萄糖耐量及胰岛素抵抗状态等对 T2DM 产生有益作用^[18]。另一方面,在 T1DM 患者及小鼠中也同样观察到 Am 丰度的降低,并且 Am 给药可通过改善肠道屏障作用,降低血清内毒素水平和胰岛 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)表达,促进免疫调节并延缓 T1DM 发展^[19-20]。以上证据表明了 Am 在糖尿病中的重要作用。

2.3 NAFLD

NAFLD 是一种代谢性病理综合征,由于酒精以外的肝损伤因素(主要是药物、病毒感染和自身免疫)而导致脂质在肝细胞中过度沉积,其全球患病率高达 25%。目前,肠道菌群作为 NAFLD 的潜在治疗靶点已获得相当大的关注。研究显示,与健康对照组相比,NAFLD 与非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)患者中的潜在病原菌丰度较高,如变形菌门(*Proteobacteria*)、肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)及埃希氏菌属(*Escherich-*

ia spp.),而 Am 丰度相对较低^[21]。另一项纵向 16S rRNA 基因测序研究揭示了小鼠肠道菌群改变与 NAFLD 进展之间的关系,随着 NAFLD 的发展,结肠黏膜中的 Am 丰度逐步降低,Am 的黏膜定植受损,并且与临床 NAFLD 指标呈强负相关关系^[22]。综上,Am 与 NAFLD 的发生发展高度相关,并且具有成为治疗靶点的潜力。

3 Am 改善代谢性疾病的作用及机制

在肠道中,Am 通过促进肠道杯状细胞分泌黏蛋白,维持肠道屏障的完整性,并且 Am 可通过降解黏蛋白,产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等代谢物,进一步对机体发挥有益作用。尽管大量的研究已经证实 Am 在改善代谢性疾病中的益处,但作用机制仍不清晰,可能与其改善肠道屏障功能、调控肠道微生物稳态和改善宿主代谢紊乱有关。

3.1 Am 改善肠道屏障功能

黏液层是肠道中的初始物理屏障,小肠的黏液为一层,大肠有两层黏液,其覆盖肠上皮细胞,主要功能是保护肠上皮细胞免受食物和消化分泌物的损害。其中,外黏液层有助于肠道微生物群的定植,内黏液层则主要起到屏障作用,防止微生物侵入结肠上皮细胞。而肠道屏障完整性的丧失与代谢性疾病的发生密切相关,包括肥胖和 T2DM 等。研究表明,T2DM 患者与健康对照组之间肠道通透性存在差异,并且肥胖患者减重后,肠道通透性可恢复至正常范围内,这提示肠道屏障作用在代谢性疾病中具有重要作用^[23]。而补充 Am 可增加小鼠肠道杯状细胞的数量,杯状细胞分布着游离脂肪酸受体(free fatty acid receptors, FFAR)2 和 FFAR3,Am 代谢产生的乙酸盐与丙酸盐可通过激动 FFAR2 和 FFAR3,促进黏蛋白的产生与杯状细胞的增殖与分化,而新产生的黏蛋白刺激 Am 的生长和定植,形成正反馈回路^[24]。Amuc_1100 是 Am 的外膜蛋白。研究表明,对高脂饮食小鼠进行 Amuc_1100 补充剂治疗可改善葡萄糖耐量,恢复肠屏障相关蛋白的表达,并且效果优于补充 Am 或者巴氏杀菌的 Am^[2]。肠道菌群可以通过分泌细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)来调节不同的信号通路。研究表明,Am 及其 EVs 的治疗可通过激活 AMPK 信号通路改善肠道通透性,从而逆转小鼠肥胖^[25]。综上,Am 及其代谢物可通过改善肠道通透性治疗代谢性疾病。

3.2 Am 调控肠道微生物稳态

肠道菌群稳态是肠道健康的先决条件,菌群组成及分布的变化导致肠道菌群失调,从而导致各种代谢和炎症性疾病。厚壁菌门(*Firmicutes*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*)是人类肠道中丰度最高的两个细菌门,厚壁菌门与拟杆菌门的比例增加与肥胖呈正相关关系,其机制可能与能量代谢和炎症反应相关^[26]。因此,肠道菌群的多样性及丰度的稳定与代谢性疾病的发生、发展密切相关。Am的稳定定植对肠道菌群的稳定性具有益处,Am移植进入小鼠后,其粪便中菌群 α 多样性增加^[27]。并且Am的稳定定植可以使糖尿病和NAFLD小鼠免受菌群中厚壁菌门与拟杆菌门失衡的影响^[28]。但目前Am的稳定定植对于肠道菌群变化的影响结果并不完全一致。这可能与微生物群分析的样本来源、动物饲养环境以及测序技术方法学的差异有关。综上,Am是肠道菌群稳态平衡的重要调节因子,其在肠道生态系统中的确切作用及机制仍有待探索。

3.3 Am 改善宿主代谢紊乱

胰岛素抵抗是代谢性疾病的共同特征,表现出葡萄糖及脂质代谢紊乱,而Am可参与到宿主的代谢调控中。研究发现,补充Am可通过降低血清3 β -鹅去氧胆酸(3 β -chenodeoxycholic acid, 3 β -CDCA)水平,增加胰岛素分泌来保护小鼠免受高蔗糖诱导的葡萄糖耐量受损^[1]。最近的一项研究显示,Am治疗可通过TLR2和TLR4介导的信号通路改善HFD诱导的糖尿病前期大鼠胰岛 β 细胞分泌功能,减弱 β 细胞凋亡^[29]。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是一种促胰岛素,在代谢调节中具有广泛的作用,包括刺激胰岛素分泌和抑制食欲,有助于代谢性疾病的治疗。研究发现,Am可分泌一种GLP-1诱导蛋白P9,P9可通过与细胞间黏附因子2(intercellular adhesion molecule 2, ICAM-2)的直接结合诱导GLP-1分泌并改善葡萄糖稳态^[30]。

Am以多种方式参与到脂质代谢中。回肠远端SCFA的产生诱导了各种转录因子控制脂质代谢和生长的作用。研究表明,Am及其代谢产物丙酸盐可通过影响空腹诱导脂肪因子(fasting-induced adipose factor, FIAF)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、FFAR、低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)及组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylases, HDACs)的表达参与脂质代谢^[31]。

在小鼠脂肪组织中,Am的干预可通过上调解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)的表达减少白色脂肪组织体积,增强棕色脂肪组织产热,并下调脂滴调节因子相关蛋白perilipin2的表达^[32]。肠肝轴的调控已被证明参与到NAFLD等代谢性疾病的病理进程。研究表明,Am可促进L-天冬氨酸在肠肝轴中的运输,从而激活肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)-AMPK通路并增加脂质氧化,从而改善肝脂肪变性^[33]。

综上,Am主要通过调控肠道菌群多样性,改善肠道屏障功能,经由多种信号通路调节宿主对葡萄糖及脂质代谢,从而缓解胰岛素抵抗、高血糖及脂质代谢失调(图1)。

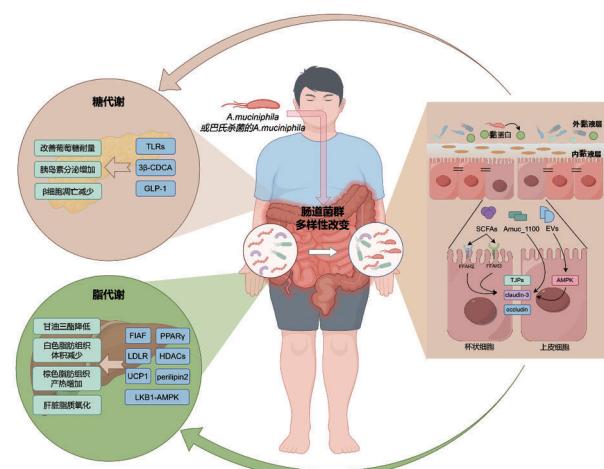


图1 Am改善代谢性疾病的作用机制

4 Am 的应用前景

Am已得到广泛研究,被认为是一种具有治疗代谢疾病潜力的益生菌。然而,其应用的安全性也越来越受到关注。Am作为一种革兰氏阴性菌,含有脂多糖,但与内毒素血症无关,并且Am可以降低HFD小鼠的血清内毒素水平^[34]。一项研究考察了在超重和肥胖的人类志愿者中补充Am的安全性,结果显示,长期口服高剂量(10^{10} CFU/d)Am或巴氏杀菌的Am在超重和肥胖个体中是安全的,并且耐受性良好^[35]。另一项研究对巴氏杀菌的Am进行了非临床安全性评估,包括遗传毒性测定(细菌逆突变和体外哺乳动物细胞微核试验)与90天的毒性研究,结果显示,两项体外遗传毒性研究结果均为阴性,且在90天的毒性研究中无不良反应^[36]。因此,根据目前的研究表明,在代谢性疾病患者和健

康个体中使用 Am 可能是安全的,但仍然需要对其安全性及致病性进行长期考察。

Am 在改善代谢性疾病方面显示出巨大的潜力,但由于 Am 的厌氧及底物专一等特性,临床实际应用仍然受限。目前,尚未有关于 Am 用于人类的公开临床试验,因此缺乏关于 Am 在人类中安全性的有力证据,欧盟仅批准巴氏杀菌的 Am 可作为特殊医疗用途食品以及食品补充剂在欧洲销售^[37],其安全性仍需要进一步进行验证。因此,未来对于 Am 的研究应更加着重于其改善代谢性疾病的机制,并应进行更大规模的安全性评估,使更多受代谢性疾病困扰的患者获益。

参考文献:

- [1] DERRIEN M, VAUGHAN E E, PLUGGE C M, et al. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium[J]. International journal of systematic and evolutionary microbiology, 2004, 54 (Pt 5): 1469-1476.
- [2] OUWERKERK J P, AALVINK S, BELZER C, et al. *Akkermansia glycaniphila* sp. nov., an anaerobic mucin-degrading bacterium isolated from reticulated python faeces [J]. International journal of systematic and evolutionary microbiology, 2016, 66 (11): 4614-4620.
- [3] KIRMIZ N, GALINDO K, CROSS K L, et al. Comparative genomics guides elucidation of vitamin B biosynthesis in novel human-associated *Akkermansia* strains[J]. Applied and environmental microbiology, 2020, 86(3): e02117.
- [4] KARCHER N, NIGRO E, PUNČOCHÁŘ M, et al. Genomic diversity and ecology of human-associated *Akkermansia* species in the gut microbiome revealed by extensive metagenomic assembly[J]. Genome biology, 2021, 22(1): 209.
- [5] BECKEN B, DAVEY L, MIDDLETON D R, et al. Genotypic and Phenotypic Diversity among Human Isolates of *Akkermansia muciniphila*[J]. Mbio, 2021, 12 (3): e00478.
- [6] LUNA E, PARKAR S G, KIRMIZ N, et al. Utilization efficiency of human milk oligosaccharides by human-associated *Akkermansia* is strain dependent[J]. Applied and environmental microbiology, 2022, 88 (1): e0148721.
- [7] VAN PASSEL M W, KANT R, ZOETENDAL E G, et al. The genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes[J]. Plos one, 2011, 6 (3): e16876.
- [8] COLLADO M C, DERRIEN M, ISOLAURI E, et al. Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly[J]. Applied and environmental microbiology, 2007, 73 (23): 7767-7770.
- [9] KOSTOPOULOS I, ELZINGA J, OTTMAN N, et al. *Akkermansia muciniphila* uses human milk oligosaccharides to thrive in the early life conditions in vitro[J]. Scientific reports, 2020, 10 (1): 14330.
- [10] GUO X, ZHANG J, WU F, et al. Different subtype strains of *Akkermansia muciniphila* abundantly colonize in southern China[J]. Journal of applied microbiology, 2016, 120 (2): 452-459.
- [11] BIAGI E, FRANCESCHI C, RAMPELLI S, et al. Gut microbiota and extreme longevity[J]. Current biology, 2016, 26 (11): 1480-1485.
- [12] NIU H, ZHOU M, ZOGONA D, et al. *Akkermansia muciniphila*: a potential candidate for ameliorating metabolic diseases[J]. Frontiers in immunology, 2024, 15: 1370658.
- [13] SANTACRUZ A, COLLADO M C, GARCÍA-VALDÉS L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women[J]. British journal of nutrition, 2010, 104(1): 83-92.
- [14] PENG L J, CHEN Y P, QU F, et al. Correlation of gut microbiota with children obesity and weight loss[J]. Indian journal of microbiology, 2024, 64 (1): 82-91.
- [15] HU X, YU C, HE Y, et al. Integrative metagenomic analysis reveals distinct gut microbial signatures related to obesity[J]. Bmc microbiology, 2024, 24 (1): 119.
- [16] YASSOUR M, LIM M Y, YUN H S, et al. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes[J]. Genome medicine, 2016, 8(1): 17.
- [17] LETCHUMANAN G, ABDULLAH N, MARLINI M, et al. Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a systematic review of observational studies[J]. Frontiers in cellular and infection microbiology, 2022, 12: 943427.
- [18] YANG M, BOSE S, LIM S, et al. Beneficial effects of newly isolated *akkermansia muciniphila* strains from the human gut on obesity and metabolic dysregulation[J]. Microorganisms, 2020, 8 (9): 1413.
- [19] FASSATOUI M, LOPEZ-SILES M, DÍAZ-RIZZOLO D A, et al. Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. Bioscience reports, 2019, 39(6): BSR20182348.
- [20] HÄNNINEN A, TOIVONEN R, PÖYSTI S, et al. *Akkermansia muciniphila* induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice[J]. Gut, 2018, 67(8): 1445-1453.

- [21] SATAPATHY S K, BANERJEE P, PIERRE J F, et al. Characterization of gut microbiome in liver transplant recipients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Transplant direct*, 2020, 6 (12): e625.
- [22] ZHUGE A, LI S, LOU P, et al. Longitudinal 16S rRNA sequencing reveals relationships among alterations of gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease progression in mice[J]. *Microbiology spectrum*, 2022, 10(3): e0004722.
- [23] DAMMS-MACHADO A, LOUIS S, SCHNITZER A, et al. Gut permeability is related to body weight, fatty liver disease, and insulin resistance in obese individuals undergoing weight reduction[J]. *American journal of clinical nutrition*, 2017, 105 (1): 127-135.
- [24] HE K Y, LEI X Y, WU D H, et al. *Akkermansia muciniphila* protects the intestine from irradiation-induced injury by secretion of propionic acid[J]. *Gut microbes*, 2023, 15 (2): 2293312.
- [25] ASHRAFIAN F, SHAHRIARY A, BEHROUZI A, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles as a mucosal delivery vector for amelioration of obesity in mice[J]. *Frontiers in microbiology*, 2019, 10: 2155.
- [26] MAGNE F, GOTTELAND M, GAUTHIER L, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1474.
- [27] RAO Y, KUANG Z, LI C, et al. Gut *Akkermansia muciniphila* ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by regulating the metabolism of L-aspartate via gut-liver axis[J]. *Gut microbes*, 2021, 13(1): 1-19.
- [28] PÉREZ-MONTER C, ÁLVAREZ-ARCE A, NUÑO-LAM-BARRI N, et al. Inulin improves diet-induced hepatic steatosis and increases intestinal *Akkermansia* genus level[J]. *International journal of molecular sciences*, 2022, 23(2): 991.
- [29] YAN S, CHEN L, LI N, et al. Effect of *Akkermansia muciniphila* on pancreatic islet β -cell function in rats with prediabetes mellitus induced by a high-fat diet[J]. *Bioresources and bioprocessing*, 2024, 11(1): 51.
- [30] YOON H S, CHO C H, YUN M S, et al. *Akkermansia muciniphila* secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice[J]. *Nature microbiology*, 2021, 6(5): 563-573.
- [31] LUKOVAC S, BELZER C, PELLIS L, et al. Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids[J]. *Mbio*, 2014, 5 (4): e01438-14.
- [32] DENG L, OU Z, HUANG D, et al. Diverse effects of different *Akkermansia muciniphila* genotypes on Brown adipose tissue inflammation and whitening in a high-fat-diet murine model[J]. *Microbial pathogenesis*, 2020, 147: 104353.
- [33] RAO Y, KUANG Z, LI C, et al. Gut *Akkermansia muciniphila* ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by regulating the metabolism of L-aspartate via gut-liver axis[J]. *Gut microbes*, 2021, 13 (1): 1-19.
- [34] ZHANG T, LI Q, CHENG L, et al. *Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic[J]. *Microbial biotechnology*, 2019, 12 (6): 1109-1125.
- [35] DEPOMMIER C, EVERARD A, DRUART C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study[J]. *Nature medicine*, 2019, 25(7): 1096-1103.
- [36] DRUART C, PLOVIER H, VAN HUL M, et al. Toxicological safety evaluation of pasteurized *Akkermansia muciniphila*[J]. *Journal of applied toxicology*, 2021, 41(2): 276-290.
- [37] EFSA PANEL ON NUTRITION, NOVEL FOODS AND FOOD ALLERGENS (NDA), TURCK D, et al. Safety of pasteurized *Akkermansia muciniphila* as a novel food pursuant to regulation (EU) 2015/2283[J]. *The european food safety authority*, 2021, 19 (9): e06780.

本文引用格式:

崔 鑫, 张阳阳, 陈莉娜. 嗜黏蛋白阿克曼菌对代谢性疾病治疗作用及机制的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(11): 1501-1506. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.009

CUI X, ZHANG Y Y, CHEN L N. Research progress on the therapeutic effect and mechanism of *Akkermansia Muciniphila* on metabolic diseases[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(11): 1501-1506. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.009